

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nomigrin 85 mg/457 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 119 mg sumatriptansuccinat motsvarande 85 mg sumatriptan och 500 mg naproxennatrium motsvarande 457 mg naproxen.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 60 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Kapselformad, mellanblå filmdragerad tablett med längd, bredd och tjocklek på 19 mm x 10 mm x 7 mm och märkt "85/500" på ena sidan och slät på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nomigrin är indicerat för akut behandling av huvudvärksfasen vid migränanfall med eller utan aura hos vuxna där behandling med monoterapi har varit otillräcklig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Nomigrin är indicerat för akut behandling av migränanfall och ska inte användas profylaktiskt. Den rekommenderade dosen av sumatriptan/naproxen ska inte överskridas.

Sumatriptan/naproxen bör ges så tidigt som möjligt vid begynnande tecken på migränhuvudvärk, men är effektivt under vilket skede som helst under huvudvärksfasen.

Rekommenderad dos för vuxna är en tablett sumatriptan/naproxen 85 mg/457 mg.

Om patienten inte svarar på första dosen av sumatriptan/naproxen ska inte en andra dos tas för samma anfall.

Om patienten har svarat på första dosen men symtomen återkommer, kan en andra dos ges förutsatt att det gått minst två timmar mellan doseringstillfällena.

Den maximala rekommenderade dosen under en 24-timmarsperiod är 2 tabletter, som tas med minst 2 timmars mellanrum. Säkerheten för att behandla i genomsnitt mer än 5 migränanfall under en 30-dagarsperiod har inte fastställts.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet för sumatriptan/naproxen hos barn under 18 års ålder har inte fastställts.

Äldre (över 65 års ålder)

Sumatriptan/naproxen har inte studerats hos geriatriska patienter och dess användning i denna population rekommenderas inte. Det är mer troligt att äldre patienter har åldersrelaterad nedsatt lever- och njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Den effekt som nedsatt leverfunktion kan ha på farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen har inte studerats. Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med måttlig till grav (Child-Pugh-klass B och C) leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3). Sumatriptan/naproxen rekommenderas inte till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A). Om det finns ett behov av att använda sumatriptan/naproxen till patienter med lätt nedsatt leverfunktion bör endast en dos användas inom en 24-timmarsperiod och patienten bör övervakas under behandlingen.

Nedsatt njurfunktion

Den effekt som nedsatt njurfunktion kan ha på farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen har inte studerats. Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med GFR lägre än 30 ml/min/1,73m² (se avsnitt 4.3). Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion ska endast en dos administreras inom en 24-timmarsperiod och njurfunktionen bör övervakas under behandlingen.

Administreringssätt

Oral användning.

Nomigrintabletter ska sväljas hela med vatten. Tabletterna får inte delas, krossas eller tuggas då detta kan påverka den optimala hastigheten av läkemedelsabsorptionen. Nomigrin tabletter kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med

- svår hjärtsvikt, myokardinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetals angina), perifer kärlsjukdom eller symptom eller tecken som överensstämmer med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen
- anamnes på ischemisk stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), eftersom dessa patienter löper högre risk för ischemisk stroke.
- tidigare påvisade överkänslighetsreaktioner (t.ex. nasala polyper, astma, rinit, angioödem eller urtikaria) mot ibuprofen, acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Dessa reaktioner är potentiellt dödliga. Svåra anafylaktiska reaktioner av naproxen har rapporterats hos sådana patienter.
- anamnes på övre gastrointestinala blödningar eller perforering, relaterad till tidigare NSAID-behandling
- aktivt akut magsår eller gastrointestinal blödning eller återkommande tidigare episoder (två eller flera distinkta episoder av påvisad sårbildning eller blödning)
- måttlig eller svår hypertoni samt lindrig okontrollerad hypertoni
- gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet, GFR <30 ml/min/1,73m²)
- måttligt och gravt nedsatt leverfunktion.

Sumatriptan/naproxen får inte användas

- samtidigt med ergotamin, eller derivat av ergotamin (inklusive metysergid) eller någon triptan/5-hydroxitryptamin1 (5-HT₁) receptagonist

- samtidigt med reversibla (t.ex. moklobemid) eller irreversibla (t.ex. selegilin) monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.5)
- inom 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare (se avsnitt 4.5)
- under den sista trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Sumatriptan/naproxen ska endast användas om det finns en säker diagnos på migrän.

Sumatriptan/naproxen är inte indicerat för behandling av hemiplegisk, basilar eller oftalmoplegisk migrän.

Innan behandling med sumatriptan/naproxen påbörjas ska potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd (t.ex. stroke, transitoriska ischemiska attacker (TIA)) uteslutas ifall patienten uppvisar atypiska symtom eller om de inte tidigare har fått en adekvat diagnos för användning av sumatriptan.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan). Patienter som behandlas med NSAID under lång tid ska genomgå regelbunden medicinsk undersökning för att kontrollera biverkningar. Enligt International Headache Society (IHS) kan regelbundet intag av akut eller symtomatisk migränmedicin i mer än 9 dagar per månad och mer än 3 månader predisponera till läkemedelsinducerad huvudvärk. Det brukar, men inte alltid, ge med sig efter att överanvändningen upphör.

Cardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Sumatriptan

Sumatriptan, en komponent i Nomigrin, kan orsaka koronar vasospasm.

Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med okontrollerad hypertoni, ischemisk kranskärslsjukdom, hjärtarytmier och patienter med myokardinfarkt i anamnesen (se avsnitt 4.3).

Sumatriptan/naproxen rekommenderas inte till patienter med anamnes på kranskärslsjukdom i familjen eller till patienter med riskfaktorer för kranskärslsjukdom.

Sumatriptan kan associeras med övergående symtom såsom bröstsmärta och tryck över bröstet som kan vara intensiva och stråla upp mot svalget (se avsnitt 4.8). Vid misstanke om att sådana symtom tyder på ischemisk hjärtsjukdom, ska inga fler doser av sumatriptan ges och lämplig utvärdering ske.

Sumatriptan ska inte ges till patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom, inklusive patienter som är storrökare eller använder nikotinersättningsmedel, utan att en utvärdering av eventuell kardiovaskulär sjukdom först gjorts (se avsnitt 4.3). Detta bör speciellt beaktas hos postmenopausala kvinnor, samt män över 40 år med dessa riskfaktorer. Denna utvärdering identifierar dock inte alla patienter med hjärtsjukdom och i mycket sällsynta fall har allvarliga kardiovaskulära sjukdomstillstånd inträffat hos patienter utan underliggande hjärtsjukdom.

Sumatriptan bör ges med försiktighet till patienter med mild kontrollerad hypertoni eftersom övergående blodtrycksstegring och ökad perifer vaskulär resistens har observerats hos ett litet antal patienter (se avsnitt 4.3).

Naproxen

Naproxennatrium, en av de aktiva substanserna i Nomigrin, är en icke-steroid antiinflammatorisk substans (NSAID). Användning av vissa NSAID är associerad med en ökad förekomst av kardiovaskulära biverkningar (såsom myokardinfarkt, stroke eller trombotiska händelser) som kan vara dödliga. Risken kan öka med användningstiden. Patienter med hjärt-kärlsjukdom eller riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom kan löpa större risk.

Användning av NSAID, såsom naproxennatrium, som är en av de aktiva substanserna i Nomigrin, kan främja natriumretention på ett dosberoende sätt, genom en njurmekanism, vilket kan resultera i förhöjt blodtryck och/eller försämring av hjärtsvikt.

Information från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsanvändning) kan medföra en lite ökad risk för trombos i artärerna (t.ex. myokardinfarkt eller stroke). Även om epidemiologisk data tyder på att användningen av naproxen i låga doser (1 000 mg dagligen) kan medföra en lägre risk, kan viss risk inte helt uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med naproxen efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan en längre tids behandling hos patienter med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation

Naproxen

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat när som helst behandlingens gång, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid högre doser, hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter. Patienter med nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos.

Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) ska övervägas för dessa patienter, men också för patienter som samtidigt behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.5).

Patienter som tidigare haft problem med gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, ska rapportera eventuella ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen. Försiktighet ska iakttas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för sårbildning eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocytaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Behandling med naproxen ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration. (se avsnitt 4.3). NSAID bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Chrons sjukdom) då dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Serotonergt syndrom

Sumatriptan

Det föreligger sällsynta fallrapporter efter godkännande för försäljning som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) vid samtidig behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och sumatriptan. Serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig behandling med triptaner och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Om samtidig behandling med sumatriptan och ett SSRI/SNRI-preparat är kliniskt motiverad bör patienten följas upp på lämpligt sätt (se avsnitt 4.5).

Allvarliga hudbiverkningar

Naproxen

Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med behandling med naproxen (se avsnitt 4.8). Risken för denna typ av reaktioner verkar vara störst i början av behandlingen. I de flesta fall inträffade reaktionen under första behandlingsmånaden. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska Nomigrin omedelbart sättas ut. Om patienten har utvecklat SJS, eller TEN eller DRESS vid användning av Nomigrin får behandling med Nomigrin inte återupptas utan ska avbrytas permanent.

Hematologiska reaktioner

Naproxen

Naproxen minskar trombocyttaggregationen och förlänger blödningstiden. Patienter som har koagulationsrubbningar eller som får läkemedelsbehandling som stör hemostasen bör observeras noggrant om naproxeninnehållande produkter administreras (se avsnitt 5.4).

Epileptiska anfall

Sumatriptan

Sumatriptan ska ges med försiktighet till patienter med anamnes på epileptiska anfall eller andra riskfaktorer som sänker kramptröskeln, eftersom epileptiska anfall rapporterats i samband med sumatriptan (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktioner

Sumatriptan

Patienter med känd överkänslighet för sulfonamider kan reagera på sumatriptan med en allergisk reaktion som kan variera från överkänslighet i huden till anafylaxi. Belägg för korskänslighet är begränsad varför försiktighet bör iakttas innan behandling med sumatriptan påbörjas hos dessa patienter.

Naproxen

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos känsliga individer. Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma både hos patienter med och utan tidigare överkänslighet eller exponering för acetylsalicylsyra, andra NSAID eller naproxeninnehållande produkter. De kan också förekomma hos individer med angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit och näspolyper i anamnesen. Anafylaktoida reaktioner som anafylaxi kan ha ett dödligt utfall.

Effekter på njurarna

Naproxen

Uttorkning vid användning av ett antiinflammatoriskt analgetikum (dvs. NSAID) ökar risken för akut njursvikt, varför patientens eventuella uttorkning bör korrigeras innan behandling med naproxen påbörjas. Behandlingen med naproxen bör inledas med försiktighet hos patienter med betydande uttorkning i anamnesen. Liksom andra antiinflammatoriska analgetika har långtidsbehandling med naproxen orsakat njurpapillär nekros och andra patologiska njurförändringar.

Administrering av ett NSAID kan orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinbildningen och utlösa njursvikt. Patienter med störst risk för denna reaktion är de med nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, de som tar diuretika, angiotensinkonverterande enzymhämmare, angiotensin II-receptorantagonister och äldre. Njurfunktionen bör också övervakas hos dessa patienter (se även avsnitt 4.2).

Det har rapporterats om nedsatt njurfunktion, njursvikt, akut interstitiell nefrit, hematuri, proteinuri, njurpapillär nekros och ibland nefrotiskt syndrom i samband med naproxen.

Andningsbesvär

Naproxen

Försiktighet krävs vid behandling av patienter som lider av eller tidigare har haft bronkialastma eller allergisk sjukdom eftersom NSAID har rapporterats utlösa bronkospasm hos dessa patienter.

Äldre

Naproxen

Äldre och/eller sköra patienter har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinala blödningar och perforationer som kan vara dödliga (se avsnitt 4.2). Långvarig användning av NSAID hos dessa patienter rekommenderas inte. Om långvarig behandling krävs ska patienterna följas upp regelbundet.

Användning till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Naproxen

Som med andra NSAID kan förhöjningar av ett eller flera leverfunktionstester förekomma. Leveravvikelse kan vara resultatet av överkänslighet snarare än direkt toxicitet. Allvarliga leverreaktioner, inklusive gulsot och hepatit (vissa fall av hepatit har varit dödliga) har rapporterats med detta läkemedel liksom med andra NSAID. Korsreaktivitet har rapporterats.

Hos patienter med njurinsufficiens måste naproxen administreras med yttersta försiktighet, särskilt om det gäller en långtidsbehandling. Tillräcklig diures måste också kontrolleras.

Vid minskad njurperfusion rekommenderas att övervaka njurfunktionen före och under behandlingen med naproxen.

Sumatriptan

Sumatriptan bör administreras med försiktighet till patienter med tillstånd som signifikant kan påverka absorptionen, metabolismen eller utsöndringen av läkemedlen, t.ex. nedsatt leverfunktion (Child Pugh grad A eller B; se avsnitt 4.2 och 5.2) eller nedsatt njurfunktion.

Kombination med andra NSAID

Naproxen

Kombinationen av naproxeninnehållande produkter och andra NSAID-preparat, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, rekommenderas inte på grund av de kumulativa riskerna för att inducera allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

Okulära effekter

Naproxen

I sällsynta fall har okulära avvikelser (se avsnitt 4.8) rapporterats hos användare av NSAID, vilket inkluderar naproxen, även om ett orsakssamband inte kunde fastställas. Patienter, hos vilka synstörningar uppstår under behandlingen med naproxen, bör genomgå en oftalmologisk undersökning.

Andra varningar

Sumatriptan

Biverkningar kan vara vanligare vid samtidig användning av triptaner och (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Naproxen

Naproxens antipyretiska och antiinflammatoriska verkningar kan minska feber och inflammation, och därigenom minska deras användbarhet som diagnostiska tecken.

Långvarig användning av någon typ av smärtstillande medel mot huvudvärk kan göra huvudvärken värre. Om detta tillstånd föreligger eller misstänks, bör patienten söka medicinsk hjälp och behandlingen avbrytas. Diagnosen läkemedelsinducerad huvudvärk bör misstänkas hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och blandade bindvävsrubbningar kan det finnas en ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Hos ett fåtal patienter har lindrigt perifert ödem rapporterats.

Ingen natriumretention har observerats i metabola studier, men det kan inte uteslutas att vissa patienter med (förmodligen) onormal hjärtfunktion löper större risk att få detta biverkningssymptom.

Om huden blir ömtålig, om blåsor eller andra symtom uppstår som tyder på pseudoporfyri, måste behandlingen avbrytas och patienten noggrant följas upp.

I undantagsfall kan varicella orsaka svåra infektionskomplikationer i hud och mjuk vävnad. Än så länge kan NSAID:s bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Det rekommenderas därför att undvika användning av naproxen vid varicella.

Äldre patienter

Försiktighet ska iakttas när höga doser av naproxen ges till äldre patienter, eftersom det finns indikationer på att mängden icke-proteinbundet naproxen är större hos dessa patienter.

Äldre patienter upplever oftare biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinala blödningar och perforering, som kan vara dödlig (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 60 mg natrium per tablett, vilket motsvarar 3% av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har inte utförts med Nomigrin och andra läkemedel. Interaktioner med Nomigrin förväntas återspegla de för de enskilda aktiva substanserna.

Ergotamin och triptan/5-HT₁-receptoragonister

Sumatriptan

Ergotamininnehållande läkemedel har rapporterats orsaka förlängda vasospastiska reaktioner.

Eftersom det finns en teoretisk grund för att dessa effekter är additiva, är ergotamininnehållande läkemedel eller läkemedel av ergotamintyp (som dihydroergotamin eller metysergid) kontraindicerade inom 24 timmar efter administrering av sumatriptan/naproxen (se avsnitt 4.3).

Administrering av sumatriptan/naproxen med andra 5-HT₁-agonister har inte utvärderats hos migränpatienter. Eftersom en ökad risk för koronar vasospasm är en teoretisk möjlighet vid samtidig administrering av 5-HT₁-agonister, är användning av dessa läkemedel inom 24 timmar efter varandra kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Monoaminoxidashämmare

Sumatriptan

I studier utförda på ett begränsat antal patienter minskade MAO-hämmare clearance av sumatriptansuccinat, vilket signifikant ökar den systemiska exponeringen. Därför är behandling med sumatriptan/naproxen kontraindicerad hos patienter som får MAO-hämmare och inom 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Selektiva serotoninåterupptagshämmare

Sumatriptan

Det har förekommit sällsynta rapporter efter godkännande för försäljning som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter användning av SSRI och sumatriptan. Serotonergt syndrom har också rapporterats efter samtidig behandling med triptaner och SNRI (se avsnitt 4.4).

Naproxen

Det finns en ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4) när SSRI kombineras med NSAID.

Antikoagulantia

Naproxen

Det anses osäkert att ta NSAID-läkemedel i kombination med antikoagulantia såsom warfarin eller heparin såvida det inte är under direkt medicinsk övervakning, eftersom NSAID-läkemedel kan förstärka effekten av antikoagulantia (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Naproxen

Försiktighet bör iakttas när metotrexat ges samtidigt på grund av möjlig förstärkning av dess toxicitet, eftersom naproxen, bland andra NSAID, har rapporterats minska den tubulära sekretionen av metotrexat i en djurmodell.

Hjärtglykosider

Naproxen

NSAID kan öka plasmanivåerna av hjärtglykosid vid samtidig administrering med hjärtglykosider såsom digoxin. Ökad kontroll och dosjusteringar av digitalisglykosider kan vara nödvändiga under och efter samtidig NSAID-behandling.

Litium

Sumatriptan

Samtidig användning av sumatriptan och litium kan öka risken för serotonergt syndrom.

Naproxen

Kontroll av plasmalitiumkoncentrationer rekommenderas när behandling med NSAID avbryts eller påbörjas, eftersom ökade litiumkoncentrationer kan förekomma.

Ciklosporin

Naproxen

Som med alla NSAID rekommenderas försiktighet när ciklosporin administreras samtidigt på grund av den ökade risken för nefrotoxicitet.

Takrolimus

Naproxen

Det finns en möjlig risk för nefrotoxicitet när NSAID ges tillsammans med takrolimus.

Acetylsalicylsyra

Naproxen

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen i mer än en dag i följd kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocyttaktiviteten och denna hämning kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad naproxenbehandling. Den kliniska relevansen av denna interaktion är inte känd.

Trombocytaggregationshämmare

Naproxen

Det finns en ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4) när trombocytaggregationshämmande medel kombineras med NSAID.

Experimentella studier har funnit att klopidoogrel ökar naproxen-inducerad gastrointestinal blodförlust. Detta gäller sannolikt alla NSAID.

NSAID bör inte kombineras med tiklopidin på grund av den ytterligare hämningen av trombocytfunktionen.

Laboratorietester

Sumatriptans/naproxens förmåga att interferera med vanliga kliniska laboratorietester har inte undersökts.

Sumatriptan

Sumatriptansuccinat är inte känt för att störa vanliga kliniska laboratorietester.

Naproxen

Behandlingen med naproxen bör tillfälligt avbrytas 48 timmar innan binjurfunktionstester utförs, eftersom naproxen kan störa vissa tester för 17-ketogena steroider. På liknande sätt kan naproxen störa vissa analyser av 5-hydroxiindolättiksyra i urin.

Naproxen kan minska trombocytaggregationen och förlänga blödningstiden. Detta bör hållas i åtanke när blödningstider bestäms.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Naproxen

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal utveckling/fosterutvecklingen på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall samt för hjärtmissbildningar och gastroschis efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1% till cirka 1,5%. Det är allmänt vedertaget att risken ökar med dosen och behandlingens längden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av naproxen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)

- nedsatt njurfunktion som kan utvecklas till njursvikt med minskad mängd fostervatten (se ovan och nedan).

I slutet av graviditeten utsätts modern och nyfödd för:

- eventuell förlängning av blödningstiden, en anti-aggregationseffekt, som kan uppstå redan vid mycket låga doser
- hämning av sammandragningen av livmodern vilket resulterar i en försenad eller förlängd förlossning.

Sumatriptan

Data insamlat efter godkännande för försäljning av användningen av sumatriptan under graviditetens första trimester hos över 1 000 kvinnor finns tillgängligt. Även om uppgifterna inte innehåller tillräcklig information för att dra definitiva slutsatser, pekar de inte på en ökad risk för medfödda defekter. Erfarenhet av användning av sumatriptan under andra och tredje trimestern är begränsad.

Sumatriptan/naproxen

Nomigrin ska inte användas under första och andra trimestern av graviditeten såvida detta inte är absolut nödvändigt. Om Nomigrin används av en kvinna som försöker bli gravid eller under första eller andra trimestern av graviditeten ska dosen hållas så låg som möjligt och behandlingen ska vara så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för naproxen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Nomigrin ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks. Nomigrin är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3).

Amning

Båda aktiva substanserna i Nomigrin, sumatriptan och naproxennatrium har rapporterats utsöndras i human bröstmjolk. Sumatriptan passerar över i bröstmjolk med genomsnittliga relativa barndoser på < 4% efter administrering av en engångsdos av sumatriptan. På grund av risken för möjliga biverkningar hos spädbarn från dessa substanser ska användning av Nomigrin undvikas hos ammande mödrar. All bröstmjolk som pumpats ut under minst 12 timmar efter behandling ska kasseras.

Fertilitet

Användningen av naproxen likt alla läkemedel som är kända för att hämma syntesen av cyklooxygenas/prostaglandin, kan försämra fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår utredning för infertilitet, bör utsättande av naproxen övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Nomigrin kan orsaka dåsig het och yrsel, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Eftersom Nomigrin innehåller både sumatriptansuccinat och naproxennatrium kan samma mönster av biverkningar som rapporterats för dessa enskilda substanser förekomma med kombinationsprodukten.

Allvarliga hjärthändelser inklusive några som har varit dödliga har inträffat efter användning av 5-HT₁-agonister, såsom sumatriptan. Dessa händelser är mycket sällsynta och de flesta har rapporterats hos patienter med riskfaktorer för kranskärlssjukdom (CAD). Händelser som rapporterats har inkluderat koronarvasospasm, övergående myokardischemi, myokardinfarkt, ventrikulär takykardi och ventrikelflimmer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

De vanligaste biverkningarna som uppstår med NSAID, såsom naproxen är gastrointestinala varav magsår med eller utan blödning är den allvarligaste. Dödsfall har inträffat särskilt hos äldre.

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos vuxna med sumatriptan/naproxen i kliniska prövningar (incidens $\geq 2\%$) var: yrsel, somnolens, parestesi, illamående, muntorrhet, dyspepsi, obehag i bröstet. Inga nya säkerhetsfynd identifierades under behandling med sumatriptan/naproxen jämfört med den etablerade säkerhetsprofilen för de enskilda substanserna.

Biverkningar i tabellform

Frekvenserna definierades som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Sumatriptan

Klassificering av Organsystem	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som sträcker sig från kutan överkänslighet (som urtikaria) till anafylaxi
Psykiska störningar			Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, stickningar, dåsigheit, känselstörningar inklusive parestesi och hypoestesi		Krampanfall*, tremor, dystoni, nystagmus, skotom
Ögon			Flimrande, diplopi, nedsatt syn. Synbortfall inklusive permanenta defekter**
Hjärtat			Bradykardi, takykardi, hjärklappning, hjärtarytmier, övergående ischemiska EKG-förändringar, koronarvasospasm, angina, myokardinfarkt (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Blodkärl	Övergående blodtrycksförhöjning strax efter behandlingen, blodvallningar		Hypotension, Raynauds syndrom
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné		
Magtarmkanalen	Illamående och kräkningar***		Ischemisk kolit, diarré, dysfagi
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi		Nackstelhet, artralgi

Klassificering av Organsystem	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Smärta i bröstet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstillfället	Smärta, känsla av värme eller kyla, tryck eller åststrammingskänsla (dessa är vanligtvis övergående och kan vara intensiva och påverka vilken del av kroppen som helst, inklusive bröstet och halsen). Svaghetskänsla, trötthet (båda tillstånden är oftast milda till måttliga i intensitet och övergående)		Aktiverad traumarelaterad smärta, aktiverad inflammationsrelaterad smärta
Undersökningar		Mindre förändringar i leverfunktionstester har ibland observerats	

*Vissa har förekommit hos patienter med antingen anamnes på krampanfall eller samtidiga tillstånd som predisponerar för krampanfall. Det finns även rapporter om patienter där inga sådana predisponerande faktorer är uppenbara.

**Synstörningar kan även uppstå under själva migränanfallet.

***Förekom hos vissa patienter men det är oklart om detta är relaterat till sumatriptan eller det underliggande tillståndet.

Naproxen

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet					Eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos	
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner, anafylaktisk reaktion,		

				angioneuroti skt ödem		
--	--	--	--	--------------------------	--	--

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi, vätskeretention			
Psykiska störningar			Humörförändringar, depression, nedsatt koncentration förmåga, kognitiv störning, sömnlöshet, sömnstörning			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, svindel, yrsel	Krampanfall		Aseptisk meningit, försämring av Parkinsons sjukdom	
Ögon		Synstörningar				
Öron och balansorgan		Tinnitus, hörselproblem		Hörselnedsättning		
Hjärtat*)		Försämring av hjärtsvikt (ödem, dyspné)	Hjärtklappning			
Blodkärl*)					Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Lungödem, försämring av astma	Eosinofil pneumonit	
Magtarmkanalen**)	Smärta i övre delen av buken, halsbränna, illamående, förstoppning	Stomatit, diarré, kräkningar, dyspepsi	Gastrointestinala sår, blödningar och/eller perforationer, hematemes, melena, försämring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom		Sialadenit, pankreatit	
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymnivåer, gulsot	Toxisk hepatit		

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
-------------------------------	----------------	---------	----------------	-----------	------------------	---------------------

Hud och subkutan vävnad		Klåda, hudutslag, urtikaria, ökad svettning, purpura, ekkymos		Hårfall, ljuskänslighet, pseudoporfyri	Försämring av lichen planus, försämring av erythema nodosum, försämring av lupus erythematosus disseminatus (SLE), toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom.	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Myalgi, muskelsvaghet		
Njurar och urinvägar					Hematuri, njursvikt, glomerulonefrit, interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, papillär nekros.	
Reproduktion sorgan och bröstkörtel			Menstruationsstörning			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		Trötthet	Törst			Pyrexia

Beskrivning av utvalda biverkningar

*) Ödembildning, högt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med behandling med NSAID.

Information från kliniska studier samt epidemiologiska data tyder på att användning av naproxen, särskilt i höga doser och vid långvarig användning, kan vara associerad med en något ökad risk för trombos i artärerna (till exempel myokardinfarkt eller stroke).

**) Mag-tarmkanalen: De vanligaste observerade biverkningarna är relaterade till mag-tarmkanalen. Sår, perforationer och gastrointestinala blödningar kan uppstå. Dessa kan ibland vara livshotande, särskilt för äldre personer. Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, halsbränna, buksmärtor, melena, hematemes, ulcerös stomatit och exacerbation av kolit eller Crohns sjukdom har rapporterats efter användning av naproxen. Gastrit har observerats mer sällan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Symtom relaterade till överdosering av naproxen

Symtom på överdosering kan bestå av illamående, kräkningar, smärta i magregionen, dåsigheit, yrsel, desorientering, diarré, magblödning, kramper (sällan), övergående förändringar i leverfunktioner, hypotrombinemi, njursvikt, apné och metabol acidosis.

Symtom relaterade till överdosering av sumatriptan

Doser över 400 mg oralt och 16 mg subkutant associerades inte med andra biverkningar än de som nämns i SPC avsnitt 4.8.

Behandling

Behandling relaterad till överdosering av naproxen

Patienter ska behandlas symtomatiskt efter behov. Aktivt kol bör administreras till patienten inom en timme för att hämma absorptionen och för att avbryta den enterohepatiska cirkulationen.

Hemodialys minskar inte plasmakoncentrationen av naproxen på grund av den höga graden av proteinbindning. Hemodialys kan dock fortfarande vara lämpligt för en patient med njursvikt som har tagit naproxen. Hemodialys kan påskynda elimineringen av huvudmetaboliten av naproxen, 6-O-demetylnaproxen.

Administrering av en H₂-blockerare eller protonpumpshämmare bör övervägas för att förhindra gastrointestinala komplikationer. God urinproduktion bör säkerställas. Njur- och leverfunktion bör kontrolleras noga. Andra åtgärder kan vara befogade beroende på patientens kliniska tillstånd.

Behandling relaterad till överdosering av sumatriptan

Om överdosering inträffar ska patienten övervakas i minst 10 timmar och standardstödande behandling tillämpas vid behov. Det är okänt vilken effekt hemodialys eller peritonealdialys har på plasmakoncentrationerna av sumatriptan.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid migrän, selektiva serotonin (5-HT₁)-agonister, ATC-kod: N02CC51

Verkningsmekanism

Nomigrin är en fast doskombination av sumatriptansuccinat och naproxennatrium, som var och en förmodligen bidrar till att lindra migränsmärta genom farmakologiskt olika verkningsmekanismer.

Sumatriptan

Sumatriptan har visats vara en specifik och selektiv 5-hydroxitryptamin 1D₁ (5HT_{1D})-receptoragonist utan effekt på andra 5HT-receptorsubtyper (5HT₂-5HT₇).

Den vaskulära 5HT_{1D}-receptorn finns övervägande i kraniella blodkärl och vasokonstriktion sker via dessa receptorer. Hos djur drar sumatriptan selektivt ihop den arteriella carotiscirkulationen men förändrar inte cerebralt blodflöde. Den arteriella carotiscirkulationen tillför blod till de extrakraniella och intrakraniella vävnaderna såsom hjärnhinnorna och utvidgning av och/eller ödembildning i dessa kärl tros vara den underliggande mekanismen för migrän hos människa.

Dessutom tyder bevis från djurstudier på att sumatriptan hämmar trigeminusnervens aktivitet. Båda dessa effekter (kranieell vasokonstriktion och hämning av trigeminusnervens aktivitet) kan bidra till sumatriptans anti-migränverkan hos människa.

Naproxen

Naproxen är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) med antipyretiska egenskaper, vilket har visats i klassiska djurförsökssystem. Naproxens antiinflammatoriska effekt har påvisats även hos adrenaletomerade djur, vilket indikerar att mekanismen inte medieras via hypofysens binjureaxel.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Nomigrin vid akut behandling av migrän med eller utan aura hos vuxna har visats i 2 pivotala, singeldos, randomiserade, dubbelblinda, multicenter, parallellgruppsstudier (Studie 1 och Studie 2) med placebo och varje enskild aktiv komponent (sumatriptan och naproxen) som jämförelsebehandlingar. Försökspersonerna som deltog i dessa två studier var huvudsakligen kvinnor (87%) och vita (88%), med en genomsnittsalder på 40 år (variationsbredd: 18 - 65 år).

Försökspersonerna instruerades att behandla migrän med måttlig till svår smärta med 1 tablett. Inga anfallsläkemedel tilläts inom 2 timmar efter dosering. De co-primära ändpunkterna omfattade överlägsenhet av Nomigrin jämfört med placebo 2 timmar efter dosering för följande ändpunkter: smärtlindring (ingen eller lätt smärta), förekomst av fotofobi, fonofobi och illamående, samt överlägsenhet av Nomigrin jämfört med de enskilda komponenterna (sumatriptan och naproxen) för beständig smärtfrihet efter 24 timmar. Försökspersonerna utvärderade sin huvudvärksmärta och de associerade symtomen fotofobi, fonofobi, illamående och kräkningar 2 timmar efter att de tagit 1 dos studieläkemedlet. Huvudvärkslindring definierades som en reduktion av allvarlighetsgraden av huvudvärken från måttlig eller svår smärta till lätt eller ingen smärta. Beständig smärtfrihet definierades som en reduktion av allvarlighetsgraden av huvudvärken från måttlig eller svår smärta till ingen smärta 2 timmar efter dosering utan återkomst av lätt, måttlig eller svår smärta och utan användning av anfallsläkemedel i 24 timmar efter dosering.

Resultaten från Studie 1 och 2 är sammanfattade i Tabell 1. I bägge studierna var andelen patienter som uppnådde smärtlindring av huvudvärk 2 timmar efter behandling signifikant större bland patienter som fick Nomigrin 85 mg/500 mg (65% och 57%) jämfört med de som fick placebo (28% och 29%). Vidare var procentandelen patienter som förblev smärtfria utan användning av andra mediciner under loppet av 24 timmar efter dosering signifikant större hos patienter som fick en engångsdos av Nomigrin (25% och 23%) jämfört med de som fick placebo (8% och 7%) eller antingen enbart sumatriptan (16% och 14%) eller enbart naproxen (10%).

Tabell 1. Procentandel av vuxna patienter med 2-timmars smärtlindring och beständig smärtfrihet efter behandling^a

	Nomigrin 85 mg/500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naproxennatrium 500 mg	Placebo
2-timmars smärtlindring				
Studie 1	65% ^b n = 364	55% n = 361	44% n = 356	28% n = 360
Studie 2	57% ^b n = 362	50% n = 362	43% n = 364	29% n = 382
Beständig smärtfrihet (2-24 timmar)				

	Nomigrin 85 mg/500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naproxennatrium 500 mg	Placebo
Studie 1	25% ^c n = 364	16% n = 361	10% n = 356	8% n = 360
Stuide 2	23% ^c n = 362	14% n = 362	10% n = 364	7% n = 382

^a P värden givna endast för fördefinierade jämförelser

^b P < 0.05 vs. placebo och sumatriptan 85mg

^c P < 0.01 vs. placebo och, sumatriptan 85mg, och naproxennatrium

Jämfört med placebo var det en reducerad förekomst av migränrelaterade symtom som fotofobi, fonofobi och illamående 2 timmar efter administrering av Nomigrin, och en reducerad sannolikhet för bruk av anfallsläkemedel i 24 timmar efter den första dosen.

Nomigrin var effektivare än placebo oavsett närvaron av aura, huvudvärkens varaktighet före behandling, patientens kön, ålder eller vikt eller samtidig användning av orala preventivmedel eller vanliga migränprofylaktiska läkemedel (t.ex. betablockerare, antiepileptika, tricykliska antidepressiva).

Pediatrik population

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har gett undantag från skyldigheten att presentera resultat från studier med Nomigrin i alla undergrupper av den pediatrika populationen vid behandling av migränhuvudvärk. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

De kliniska komparativa interaktions- och biotillgänglighetsstudierna med kombinationen av sumatriptan och naproxen visade att kombinationsprodukten Nomigrin inte hade någon signifikant effekt på den totala biotillgängligheten av sumatriptan och naproxen jämfört med administrering av de aktiva substanserna som enskilda komponenter. I en crossover-studie med 16 försökspersoner var farmakokinetiken för båda komponenterna administrerade som sumatriptan/naproxen likartad under en migränattack och under en migränfri period.

Sumatriptan

Sumatriptansuccinat har när det ges som Nomigrin en genomsnittlig maximal koncentration ($C_{\max}$) ca. 40 ng/ml när det administreras vid migrän. Median- $T_{\max}$ för sumatriptansuccinat när det ges som Nomigrin var 1,5 timmar (intervall: 0,5 till 4,0 timmar).

Naproxen hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken av sumatriptan efter administrering av Nomigrin. Exponering (AUC) av sumatriptan efter administrering av Nomigrin är proportionell mot dosen av sumatriptan. $C_{\max}$ är 17% högre jämfört med enbart sumatriptan 85 mg givet till friska frivilliga.

Det finns en 1,6-faldig ökning av $C_{\max}$ av sumatriptan och dosproportionell ökning av AUC efter två doser tagna med 2 timmars mellanrum jämfört med en singeldos av Nomigrin.

Biotillgängligheten för sumatriptansuccinat är cirka 14%, främst på grund av presystemisk (första passage) metabolism och delvis på grund av ofullständig absorption.

Naproxen

Efter administration av Nomigrin är tiden till att nå maximal koncentration av naproxen fördröjd och $C_{\max}$ är 25% lägre jämfört med när enbart naproxen ges till friska frivilliga. Naproxennatrium när givet som Nomigrin har ett $C_{\max}$ ca. 50 µg/ml och en median- $T_{\max}$ på 6 timmar (intervall: 3 till 16 timmar) vid migrän, vilket är cirka 3 till 5,5 timmar senare än administrering av engångsdos av naproxen enligt

litteraturen. Detta beror med största sannolikhet på en sumatriptaninducerad fördröjning av magtömningen.

Exponering (AUC) av naproxen efter administrering av Nomigrin är proportionell mot dosen av naproxen.

Det finns en 1,5-faldig ökning av $C_{\max}$ av naproxen och en 1,6-faldig ökning av AUC efter två doser tagna med 2 timmars mellanrum jämfört med en singeldos av Nomigrin.

Naproxennatrium absorberas snabbt från mag-tarmkanalen med en biotillgänglighet *in vivo* på 95%.

Samtidig administrering med mat

Mat hade ingen signifikant effekt på biotillgängligheten av sumatriptansuccinat eller naproxennatrium administrerat som Nomigrin, men fördröjde $T_{\max}$ för sumatriptansuccinat något med cirka 0,6 timmar. Dessa data indikerar på att Nomigrin kan administreras utan hänsyn till föda.

Distribution

Sumatriptan

Sumatriptans plasmaproteinbindning är låg (14-21%) och den genomsnittliga distributionsvolymen är 170 liter.

Naproxen

Proteinbindningen av naproxen i normala doser är större än 99%.

Biotransformation

Sumatriptan

Sumatriptan metaboliseras huvudsakligen av monoaminoxidas A. Huvudmetaboliten av sumatriptan, indolättiksyraanalogen, utsöndras huvudsakligen i urinen, där den finns som en fri syra och glukuronidkonjugat. Den har ingen känd 5HT₁- eller 5HT₂-aktivitet. Mindre metaboliter har inte identifierats.

Naproxen

30% av naproxen omvandlas i levern (CYP450 isoenzymerna 1A2, 2C8 och 2C9) till farmakologiskt inaktivt 6-O-desmetylnaproxen. Både naproxen och 6-O-desmetylnaproxen blir vidare metaboliserade till sina respektive glukuronid- eller sulfatkonjugerade metaboliter.

Eliminering

Sumatriptan

Eliminationshalveringstiden för sumatriptan är cirka 2 timmar. Genomsnittligt totalt plasmaclearance är cirka 1 160 ml/min och genomsnittligt renalt clearance är cirka 260 ml/min. Icke-renalt clearance står för cirka 80% av det totala clearance, vilket tyder på att sumatriptan primärt elimineras genom oxidativ metabolism medierad av monoaminoxidas A.

Naproxen

Med ökande dos går urinutsöndringen av naproxen snabbare än vad som kan förväntas baserat på linjära processer. Plasmahalveringstiden är cirka 11-15 timmar. Cirka 95% av den administrerade dosen utsöndras med urinen, främst i form av naproxen, 6-O-desmetylnaproxen eller konjugerade former av nämnda substanser.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga formella kliniska farmakologiska studier har utförts för att bedöma farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Sumatriptan

Sumatriptan har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Emellertid står icke-renal clearance för cirka 80% av den totala clearance. Sumatriptan ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Naproxen

Naproxens farmakokinetik hos försökspersoner med njurinsufficiens jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion visar ingen skillnad i halveringstid, inga tecken på ackumulering av naproxen eller minskad proteinbindning. Men eftersom naproxen metaboliseras till konjugat som huvudsakligen utsöndras via njurarna, finns det en potential för naproxenmetaboliter att ackumuleras i närvaro av njurinsufficiens, även om detta är mindre troligt med den episodiska behandling som föreslås för sumatriptan/naproxen. Försiktighet bör dock iaktas när sumatriptan/naproxen ges till patienter med njurinsufficiens. Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat för användning hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella kliniska farmakologiska studier har utförts för att bedöma farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Sumatriptan

Biotillgängligheten av sumatriptan efter oral administrering kan öka markant hos patienter med leversjukdom. Patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion hade en ökning av AUC och $C_{\max}$ med cirka 80% jämfört med de friska försökspersonerna. Sumatriptans farmakokinetiska profil hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) visade att dessa patienter efter en oral dos på 50 mg har mycket högre plasmakoncentrationer av sumatriptan än friska försökspersoner. Eftersom sumatriptan/naproxen innehåller 85 mg sumatriptan, rekommenderas inte dess användning till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Naproxen

Naproxen är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Äldre

Ingen formell klinisk farmakologisk studie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen hos äldre.

Sumatriptan

Sumatriptans farmakokinetik verkar inte förändras hos äldre. Användning av det till äldre patienter rekommenderas dock inte på grund av den sannolika förekomsten av samtidig sjukdom, nedsatt leverfunktion och kardiovaskulära riskfaktorer.

Naproxen

Studier med naproxen indikerar att även om den totala plasmakoncentrationen av naproxen är oförändrad, ökar den obundna fraktionen hos äldre. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar, även om det är möjligt att ökningen av koncentrationen av fritt naproxen kan vara associerad med en ökning av frekvensen av biverkningar per given dos hos vissa äldre patienter.

Etniskt ursprung

Effekten av etniskt ursprung på farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Perorala toxikologiska studier med upprepad dosering på upp till 13 veckor på möss utfördes med kombinationen sumatriptan/naproxen. Toxiciteten hos sumatriptan/naproxen efter upprepad oral

administrering till möss var karakteristisk för den kända toxiciteten av naproxen (mål i mag-tarmkanalen och njurarna); de typer av toxicitet som inträffade ändrades inte vid kombinerad administrering med sumatriptan. I allmänhet var kvinnor känsligare än män för en liknande dos av naproxen; detta kan vara relaterat till skillnader i exponering (C_{max}), som i allmänhet var större (~1,5 gånger) hos kvinnor jämfört med män vid en liknande dos. Dödsfall inträffade vid doser på ≥ 100 mg/kg/dag naproxen hos möss av hankön och ≥ 50 mg/kg/dag hos möss av honkön vid administrering enbart och i kombination med sumatriptan.

De primära toxiciteterna inträffade i magen och njurarna. I magen var förändringar huvudsakligen lokaliserade i pylorusregionen i körtelmagen (som sträcker sig till duodenum och jejunum hos honor) och kännetecknades av erosioner och sår åtföljda av inflammation och körtelhyperplasi hos djur som administrerades högdos naproxen enbart eller i kombination med sumatriptan. I njurarna identifierades kortikal tubulidilatation som primär toxicitet (efter administrering av enbart naproxen eller i kombination med sumatriptan). Nivån för icke observerbar negativ effekt (NOAEL) var 100/30 mg/kg/dag sumatriptan/naproxen efter 13 veckors daglig upprepade oral administrering till han- och honmöss. Genomsnittlig exponering (AUC_{0-inf}) av möss för sumatriptan vid NOAEL var 30-38 gånger högre än human exponering för sumatriptan och 0,8-1,4 gånger exponeringen för naproxen efter en oral engångsdos av en sumatriptan/naproxentablett.

Genotoxicitet

Sumatriptan och naproxen testade ensamma och i kombination var negativa i en *in vitro* bakteriell omvänd mutationsanalys och i en *in vivo* mikronukleusanalys på möss. Kombinationen av sumatriptan och naproxen var negativ i en *in vitro* muslymfom TK-analys i närvaro och frånvaro av metabolisk aktivering. Naproxen ensamt och i kombination med sumatriptan var positivt i en klastogenicitetsanalys *in vitro* i däggdjursceller i närvaro och frånvaro av metabolisk aktivering medan enbart sumatriptan var negativ i dessa analyser. Kromosomavvikelse inducerades inte i perifera blodlymfocyter efter 7 dagars dosering två gånger dagligen med kombination av sumatriptan och naproxen hos frivilliga försökspersoner.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med kombinationen sumatriptan/naproxen.

Sumatriptans karcinogena potential utvärderades i orala karcinogenicitetsstudier på möss och råttor. Det fanns inga tecken på en ökning av tumörer hos någon av arterna relaterade till administrering av sumatriptan. Den karcinogena potentialen för naproxen utvärderades i två orala karcinogenicitetsstudier på råttor. Inga tecken på tumörframkallande egenskaper hittades i någon av studierna.

Fertilitet

Effekten av kombinationen sumatriptan/naproxen på fertiliteten hos djur har inte studerats.

I en studie där han- och honråttor dagligen doserades med oral sumatriptan före och under hela parningsperioden, fanns en behandlingsrelaterad minskning av fertiliteten sekundärt till en minskning av parning hos djur som behandlats med 50 och 500 mg/kg/dag. Den högsta dosen utan effekt för detta fynd var 5 mg/kg/dag, eller ungefär hälften av den orala humandosen på 100 mg på mg/m²-basis. I en liknande studie av sumatriptan subkutant fanns inga tecken på nedsatt fertilitet vid doser upp till 60 mg/kg/dag, den maximala testade dosen, vilket motsvarar ungefär 6 gånger den orala dosen för människa på 100 mg på en mg/m² basis. Oral administrering av en maximalt tolererad dos av naproxen till han- och honråttor före och under parning hade inga negativa effekter på fertilitet eller reproduktionsförmåga. Naproxens steady state-AUC uppskattades till cirka 0,6-0,8 den mänskliga exponeringen för naproxen efter en enda sumatriptan/naproxentablett.

Utvecklingstoxicitet

Utvecklingstoxicitetsstudien (embryo-fetal) med kombinationen sumatriptan/naproxen utfördes endast på kaniner.

Oral behandling av gravida kaniner med naproxen och sumatriptan/naproxen gav maternell toxicitet, minskad fostervikt och ökning av totala och tidiga resorptioner och fosterdöd. Maternell toxicitet presenteras som minskad kroppsviktsökning eller kroppsviktsförlust under behandlingsperioder och minskad foderkonsumtion. Fostervikten (tillväxt) reducerades signifikant vid alla doser som administrerades till modern. Ökningar i medelantalet totala resorptioner per kull och tidiga resorptioner per kull, och resorberade konceptus per kull förekom i alla doseringsgrupper. Något högre incidens av tre typer av missbildningar förekom i de behandlade grupperna - sammansmälta svanskotor, isolerad interventrikulär septumdefekt och ihållande truncus arteriosus med sekundär interventrikulär septumdefekt. NOAEL identifierades inte i denna studie, och den lägsta utvärderade kombinationsdosen var associerad med naproxenexponering (AUC) hos moderdjur mindre än eller lika med exponering hos människor efter en enstaka sumatriptan/naproxentablett.

I tidigare studier var oral behandling av gravida råttor med sumatriptan under organogenesperioden associerad med en ökad förekomst av avvikelser i cervikotorakal och navelsträngens blodkärl, embryo-/fostertoxicitet, en ökad förekomst av missbildningssyndrom och minskad överlevnad hos ungar. Den högsta dosen utan effekt var cirka 60 mg/kg/dag, vilket är cirka 6 gånger den maximala rekommenderade orala engångsdosen för människor på 100 mg på mg/m²-basis. Oral behandling av gravida råttor med naproxen (25 mg/kg/dag) under organogenesperioden var associerad med minskat antal levande foster, ökad förlust före och efter implantation och en ökad incidens av cervikala revben sekundärt till signifikant maternell toxicitet. De gravida mödrarnas exponering för naproxen vid steady state var 0,6-0,8 av mänsklig exponering för naproxen efter en enda sumatriptan/naproxentablett. Naproxens plasmakoncentrationer hos foster var cirka 0,6 av moderns koncentrationer.

Peri- och postnatal reproduktionstoxicitet

Det gjordes ingen prenatal och postnatal utvecklingsstudie med kombinationen sumatriptan/naproxen.

Oral behandling av råttor med sumatriptan under sen dräktighet och under hela laktationen var associerad med en minskning av ungarnas överlevnad. Den högsta dosen utan effekt för detta fynd var 100 mg/kg/dag, cirka 10 gånger den maximala enstaka rekommenderade orala dosen för människa på 100 mg på mg/m²-basis. Oral behandling av råttor med naproxen under hela graviditeten och laktationen var associerad med minskad F₁-viabilitet och kroppsvikt, försenad mognad och en något lägre F₂-levande kullstorlek. Naproxens steady-state AUC för F₀-moderdjur i denna studie uppskattades vara cirka 0,6-0,8 den mänskliga exponeringen för naproxen efter en enda sumatriptan/naproxentablett.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfat
Mikrokristallin cellulosa,
Kroskarmellosnatrium
Natriumvätekarbonat
Povidon
Magnesiumstearat
Talk

Filmdragering
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Behållare: 3 år.

Blister: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-behållare med barnskyddande skruvlock av polypropen (PP): 9 tabletter

Varje behållare innehåller en kapsel med torkmedel av kiseldioxidgel och en PET-spiral.

PVC/Al/OPA/Al-blister: 3 och 9 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61618

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-06-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-01